Roche marq 11V6:Roche marq coeurBat7 07/12/10 14:58 Page1

Cahier 3
Supplément au N° 949 – 15 décembre 2010

CARDIOLOGIE PRATIQUE
L'HEBDOMADAIRE DU CARDIOLOGUE

& MARQUEURS

EN BREF

Troponines hypersensibles : mode d'emploi

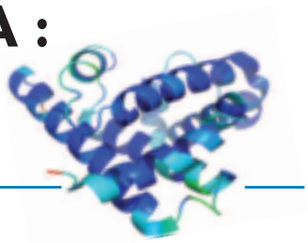
P.-G. STEG,
Centre Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris

Le groupe d'experts mixte (biologistes, urgentistes et cardiologues) sur les troponines hypersensibles a été créé avec pour objectif de répondre aux questions relatives à l'utilisation de ces dosages, proposés depuis 2009, suite aux dernières recommandations (ESC, AHA).

Les objectifs de ce groupe sont de synthétiser et présenter les dernières données scientifiques et d'envisager leurs implications dans la pratique médicale, ainsi que de proposer un algorithme d'interprétation compatible avec les différentes pratiques et spécialités des utilisateurs de ce biomarqueur.

Cette newsletter *Cœur & Marqueurs* est issue du travail collégial de ce groupe d'experts et tente d'apporter des éclaircissements concrets, pour tirer tous les bénéfices du dosage de la Troponine Hs.

Un diagnostic plus sensible et plus rapide des SCA : la troponine T Hs



BIOLOGIE

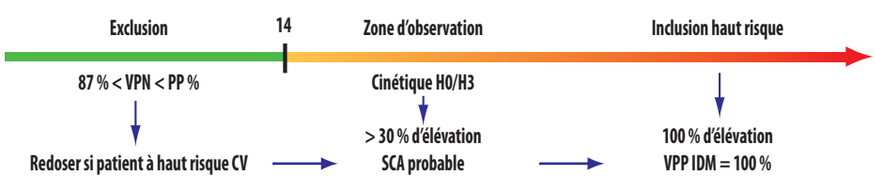
B. CAULIEZ
Laboratoire de biochimie médicale, Hôpital Charles Nicolle, Centre hospitalier universitaire et régional de Rouen

Des dosages spécifiques de la nécrose myocardique ont été développés au début des années 1990 grâce à la mise en évidence d'une isoforme cardiaque pour deux protéines du système contractile de la cellule musculaire : les troponines I et T [TnIc et TnTc]. Concernant la troponine I cardiaque, de nombreuses trousses de dosage ont été commercialisées mais l'absence totale de standardisation a entraîné une grande hétérogénéité des valeurs de référence.

L'utilisation en routine des dosages de TnIc et TnTc, marqueurs sensibles et très spécifiques du myocarde a conduit au cours de l'année 2000 à une redéfinition de l'infarctus du myocarde (IDM), redéfinition dans laquelle le dosage de la troponine cardiaque (I ou T) joue un rôle central[1]. En effet, dans un contexte d'ischémie coronarienne, toute élévation de ce marqueur supérieure au 99e percentile d'une population témoin est très évocatrice d'IDM. Cependant, cette définition clinicobiologique est assortie d'une contrainte analytique : la valeur du 99e percentile ne doit pas être dosée avec une imprécision analytique ou coefficient de variation (CV) supérieure à 10 %. Dans le cas contraire, le seuil de positivité ne peut plus être le 99e percentile mais devient par défaut la concentration la plus basse pouvant être dosée avec une imprécision de 10 % (CV 10 %), ce qui a été le cas pour toutes les trousses de dosage pendant plusieurs années.

Récemment, une trousse de Troponine T cardiaque « nouvelle génération » a été développée, trousse dosant les mêmes formes moléculaires que la précédente (TnTc 4e génération) mais plus sensible et plus précise dans les valeurs basses[2]. Le gain analytique obtenu avec cette trousse « hypersensible » (TnThs) permet de mesurer le 99e percentile avec une imprécision inférieure à 10 %. Ce 99e percentile devient donc le nouveau seuil de positivité, seuil établi à 0,014 µg/L soit 14 ng/L (pg/mL). De plus, l'amélioration de la sensibilité permet également de quantifier la TnTc circulant physiologiquement en très faible concentration chez la majorité des sujets sains.

Ceci implique que toute variation de concentration dans ces valeurs très basses devra être interprétée au regard de la variabilité biologique de la troponine T cardiaque. Bien qu'elle reste à définir précisément, cette variabilité serait estimée à environ 100 % d'après une première étude[3]. En d'autres termes, une augmentation de TnTc dans ces valeurs très basses ne deviendrait significative qu'à partir d'un doublement de la concentration de ce marqueur.



Troponine T Hs pg/mL
- **Une cinétique évolutive est en faveur d'un SCA.**
- **Un doublement entre H0 et H3 permet d'affirmer l'IDM.**

Références bibliographiques sur demande à la rédaction.

Roche marq 11V6:Roche marq coeurBat7 07/12/10 14:58 Page2

URGENCES

Aller plus vite dans l'orientation et la prise en charge des patients

S. CHARPENTIER
Service des urgences, CHU Toulouse

Devant une symptomatologie, le médecin urgentiste doit rapidement proposer une démarche diagnostique, estimer le pronostic, mettre en œuvre les traitements adaptés et orienter le patient dans la bonne filière de prise en charge.

La pathologie coronaire en médecine d'urgence

Rechercher une pathologie coronaire est un défi pour le médecin urgentiste car, devant une symptomatologie compatible, sa prévalence est faible et les conséquences d'une erreur diagnostique peuvent être sévères en termes de morbimortalité[1,2].

Le concept de syndrome coronaire aigu (SCA) appliqué à la médecine d'urgence est apparu en 2000, en distinguant d'emblée SCA avec et sans élévation du segment ST (SCA ST+ et non ST+)[3]. *(figure 1)* Depuis 1999, les sociétés savantes recommandent que la troponine soit le marqueur diagnostique de l'IDM[4]. La définition de l'IDM repose sur l'association de signes cliniques ou électro-cardiographiques d'ischémie myocardique et de l'élévation de la troponine[3].

Cette nouvelle définition a augmenté le nombre de patients diagnostiqués comme ayant un IDM par rapport aux définitions précédentes. Elle a surtout le mérite de mieux en préciser les mécanismes physiopathologiques et les approches thérapeutiques qui y sont associées[5,6].

La dernière classification de l'*European Society of Cardiology* (ESC) introduit une dimension nouvelle dans la définition de l'IDM *(tableau 1)*[7].

Ainsi, une élévation de la troponine traduit une souffrance myocardique sans préjuger de son étiologie. Il convient dès lors d'être particulièrement vigilant sur les règles de prescription et les limites d'utilisation de la troponine.

Ces élévations « non coronaires » de la troponine sont un marqueur de gravité de la pathologie sous-jacente et ne doivent pas faire entreprendre systématiquement des investigations invasives à la recherche d'une pathologie coronaire *(tableau 2)*.

À ce titre, l'intérêt de l'IRM est devenu majeur dans la mesure où elle permet l'interprétation de ces élévations de la troponine.

Ainsi la démarche diagnostique pour un syndrome coronaire aigu à troponine positive en urgence doit tenir compte des indications de dosage de la troponine, de la probabilité pré-test de SCA et des autres causes d'élévation de la troponine afin de ne pas interpréter de façon erronées une élévation de la troponine comme une coronaropathie.

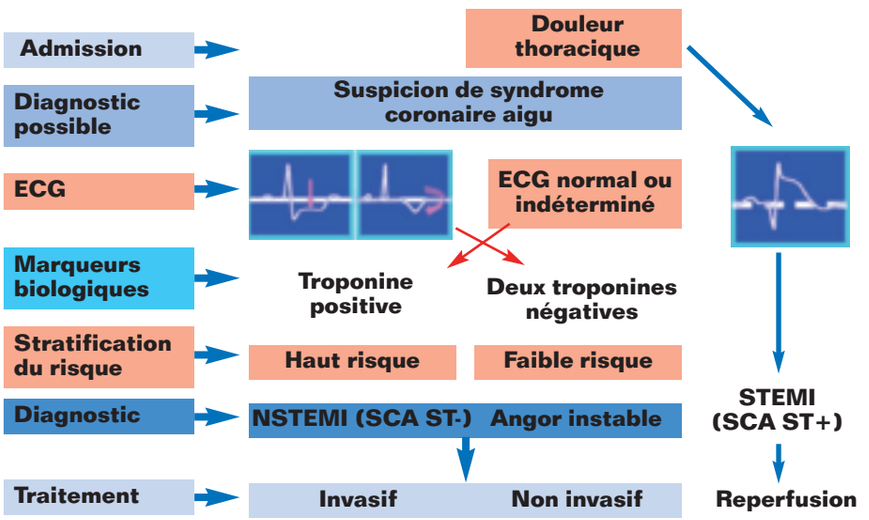


Figure 1. Nosologie des syndromes coronaires aigus et principe de la prise en charge[8].

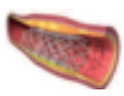
Les dosages biologiques et la troponine T hypersensible

Compte tenu des cinétiques de détection de la troponine, les dernières recommandations de l'ESC préconisent de réaliser les dosages à l'admission puis de les répéter 6 à 9 h après en cas de négativité du premier dosage. En cas de dosage négatif au premier prélèvement associé à un tableau clinique typique (probabilité prétest élevée) celui-ci doit être répété entre la 12e et la 24e heure. Si les patients sont admis 24 h après le début des symptômes, un seul dosage peut alors suffire[7,8].

Des études récentes ont également montré que la troponine T hypersensible avait une cinétique d'élévation plus précoce que la troponine T classique et que, dans les 3 à 4 premières heures après le début des symptômes, leurs performances pour

Roche marq 11V6:Roche marq coeurBat7 07/12/10 14:58 Page3

Tableau 1. Définition de l'IDM.

Classification	Définition	Illustration
Type 1	IDM spontané secondaire à l'érosion d'une plaque et/ou sa rupture, une fissuration ou une dissection.	
Type 2	IDM secondaire à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l'offre (spasme, embolie coronaire, anémie, arythmie, hyper- ou hypotension).	
Type 3	Mort subite inattendue (arrêt cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique ± ST ou bloc de branche gauche de novo ou thrombus à l'angiographie et/ou à l'autopsie) mais sans documentation de la présence ou d'une augmentation des marqueurs de nécrose.	
Type 4a	IDM associé à une angioplastie.	
Type 4b	IDM associé avec une thrombose de stent documentée par angioplastie ou à l'autopsie.	
Type 5	IDM associé à un pontage coronaire.	

le diagnostic d'infarctus non ST+ était au-delà de 80 %[9,10]. Les valeurs prédictives négatives et positives de la THs étaient respectivement de 65 % (40,79 % à 84,55 %) et de 100 % (85,05 % à 100 %). Comparé à la troponine T, à la 3e heure la sensibilité est de 100 % *vs* 92 % et les spécificités plus faibles mais dans des limites acceptables (77 % *vs* 96 %)[11].

Références bibliographiques sur demande à la rédaction.

Tableau 2. Élévation de la troponine en dehors d'une occlusion coronaire.

Contusion myocardique, ou traumatisme incluant chirurgie, ablation d'un pacemaker
Insuffisance cardiaque aigue ou chronique
Dissection aortique
Valvulopathie aortique
Cardiomyopathie hypertrophique
Tachy- ou bradyarythmie ou bloc
Syndrome de Tako-Tsubo
Rhabdomyolyse avec atteinte cardiaque
Embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire sévère
Insuffisance rénale
Maladie neurologique aiguë incluant un accident vasculaire cérébral ou une hémorragie sous-arachnoïdienne
Maladie infiltrante par exemple amylose, hémochromatose, sarcoïdose ou sclérodermie
Myocardite ou extension myocardique d'une endo ou péricardite
Toxicité des médicaments ou des toxines
Pathologies graves particulièrement détresse respiratoire ou sepsis
Brûlures particulièrement > 30 % de la surface cutanée

CARDIOLOGIE

Au commencement était la clinique

J.-P COLLET ■
Institut de Cardiologie - INSERM U 937,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

La troponine s'est imposée comme un marqueur diagnostique, pronostique et thérapeutique incontournable de la prise en charge des syndromes douloureux thoraciques faisant suspecter un SCA. Il s'agit d'une situation unique pour un biomarqueur.

En présence d'une douleur thoracique, savoir identifier un syndrome coronaire aigu (SCA) est un enjeu majeur compte tenu de la fréquence élevée de douleurs thoraciques se révélant d'origine non cardiaque.

Que peut-on attendre des dosages plus précis et plus sensibles ?

Premièrement, la mise en évidence plus fréquente des micronécroses cardiaques dans un contexte où les signes cliniques/ECG sont peu évocateurs. Deuxièmement, de porter plus précocement le diagnostic de syndrome coronaire aigu (SCA). L'évaluation de la cinétique de la troponine sera également plus rapide, puisqu'on va vraisemblablement passer de 6 à 9 heures actuellement, à 3 heures. Les dosages actuels permettent d'atteindre des niveaux de sensibilité inégalés, et de gagner du temps dans la prise en charge des patients. En effet, l'utilisation du seuil du 99e percentile comme limite inférieure de la normale apporte une excellente valeur prédictive négative (VPN) de l'ordre de 100 % pour l'infarctus du myocarde (IDM) aigu ou l'angor instable, dès l'admission.

Quelle est la principale conséquence pratique ?

C'est la nécessité de redéfinir l'infarctus du myocarde avec des nouveaux seuils de troponine Hs.
On peut ainsi distinguer 3 « zones » :
– en-dessous de 14 pg/mL ou troponine négative avec une très forte VPN particulièrement intéressante pour les urgences ;
– au-dessus de 14 pg/mL, où un nouveau dosage dans les 3 heures permettra d'affirmer le diagnostic si une élévation >100 % est observée ;
– au-dessus de 50 pg/mL, un SCA à haut risque nécessitant une prise en charge rapide.

Roche marq 11V6:Roche marq coeurBat7 07/12/10 14:58 Page4

SUITE DE LA PAGE 3

Quels sont les écueils potentiels ?

Il faudra avant tout apprendre à gérer le « progrès » et anticiper le fait que l'augmentation de la sensibilité diagnostique peut entraîner une baisse de la spécificité du dosage. Cela impose une nécessité absolue, celle de l'interprétation du dosage en fonction du contexte clinique. L'examen clinique reste donc la pièce maîtresse pour définir la probabilité prétest d'avoir une maladie coronaire avant la réalisation du dosage.
Il faudra déterminer le gain de ces nouveaux dosages en termes d'amélioration du pronostic clinique. En particulier, est-ce que reclasser ces patients avec ces nouveaux dosages et les modifications de prises en charge qui s'en suivent sont associés à une évolution clinique différente. Les études thérapeutiques d'intervention avec collection biologique seront particulièrement intéressante dans ce contexte.
Nous pouvons espérer une amélioration de la prise en charge des patients avec un gain économique significatif en réduisant notamment la durée d'hospitalisation et d'orientation dans les services d'urgence, avec également un meilleur ciblage des examens complémentaires.

CARDIOLOGIE PRATIQUE

Edité par AXIS Santé –
15, rue des Sablons – 75116 Paris.
Tél. : 01 47 55 31 41 - Fax : 01 47 55 31 32 -
<info@axis-sante.com>

Comité de lecture : M. Azizi, A. Cohen Solal, Y. Cottin, J.-Y. Le Heuzey, J. Mansourati, R. Roudaut, P. Sabouret, S. Weber
Comité éditorial : M. Azizi, J.-L. Dubois-Randé, P. Guéret, J.-Y. Le Heuzey
Directeur scientifique : S. Weber
Rédacteur en chef : J. Chapsal
Directeur de la publication : E. Elgozi

N° commission paritaire :
0214T 81272 – N° ISSN : 0766-3633.

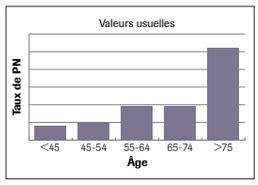
Reproduction interdite de tous les articles sauf accord de la Direction
Imprimerie de Compiègne – 4e trimestre 2010
© AXIS SANTÉ

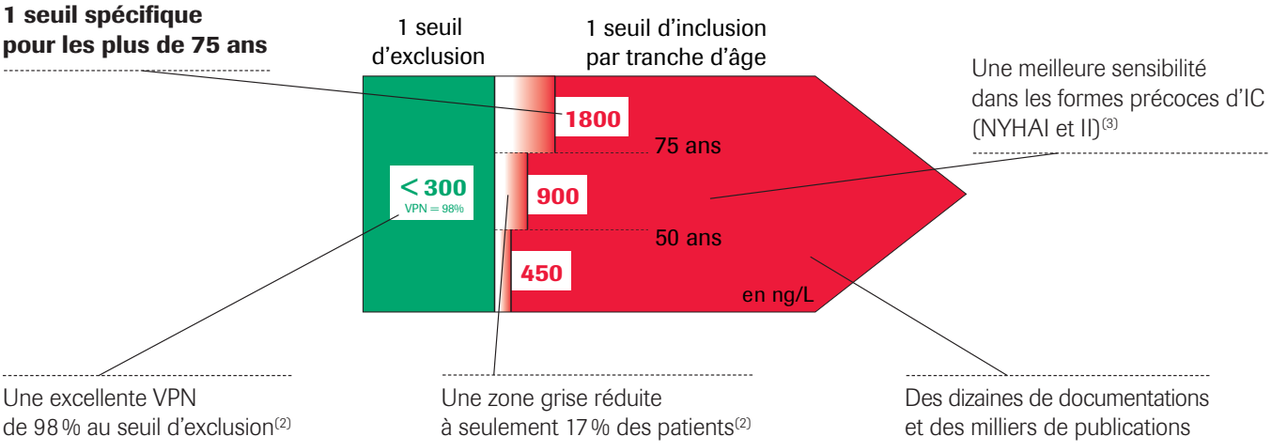
NT-proBNP : simplifiez vous la vie

Le seul marqueur de l'IC avec 1 seuil spécifique pour les plus de 75 ans

ET VOILÀ !!!

Parce que le taux de Peptides Natriurétiques s'élève avec l'âge[1],
nous devons en tenir compte pour être au plus proche de la physiopathologie de chaque patient.




1 seuil spécifique pour les plus de 75 ans
1 seuil d'exclusion
1 seuil d'inclusion par tranche d'âge
1800
75 ans
< 300
VPN = 98%
900
50 ans
450
en ng/L
Une meilleure sensibilité dans les formes précoces d'IC (NYHAI et II)[3]
Une excellente VPN de 98 % au seuil d'exclusion[2]
Une zone grise réduite à seulement 17 % des patients[2]
Des dizaines de documentations et des milliers de publications

(1) Hogenhuis J et Al. Eur J Heart Fail 2005;7:81–6 - (2) Januzzi et al. Eur Heart J 2006; 27:330 - (3) Prontera C. Clin Lab Med 2004;42:37-44

Roche

cobas®
Life needs answers